

⑫ 公開特許公報(A) 平1-213276

⑤Int. Cl.⁴

C 07 D 307/79

307/80

// A 61 K 31/34

識別記号

庁内整理番号

④3公開 平成1年(1989)8月28日

7252-4C

7252-4C

ABF
ABN
ACB
ACD
ACV
ADA
ADU

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全7頁)

⑤4発明の名称 ベンゾフラン誘導体

②1特 願 昭63-38246

②2出 願 昭63(1988)2月19日

②7発 明 者 白 石 充 大阪府吹田市千里山松が丘3番5-710号

②7発 明 者 大 川 滋 紀 大阪府高槻市真上町6丁目45番20号

②7出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目3番6号

②7代 理 人 弁理士 岩 田 弘

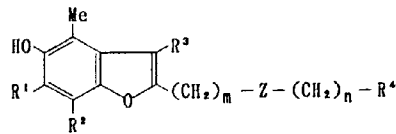
明 細 書

1. 発明の名称

ベンゾフラン誘導体

2. 特許請求の範囲

一般式



(式中、R¹、R²は同一または異なって水素原子、メチル基またはメトキシ基を示すか、R¹とR²が互いに結合しR¹とR²で-CH=CH-CH=CH-を示し、R³は置換されていてもよい芳香環基を、R⁴は水素原子、メチル基、置換されていてもよいヒドロキシメチル基、アミド化またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を、Zは-C≡C-基または結合手を、mは0から10までの整数を、nは0から5までの整数をそれぞれ示す。)で表されるベンゾフラン誘導体。

3. 発明の詳細な説明

【産業上の利用分野】

本発明の化合物は、トロンボキサンA₂の生合成阻害、活性酸素種の消去作用および5-リボキシゲナーゼの阻害作用のいずれか2つ以上の作用を有し、それらの作用に基づく心、脳、肺、腎、肝などの疾患に対する治療および予防作用を有する新規なベンゾフラン誘導体に関するものである。

【従来技術】

トロンボキサンA₂、ロイコトリエン類および活性酸素種は、種々の疾患における基礎病変に大きく関係しており、いずれも過剰な産生は生体にとって障害因子と成りうるものがあきらかにされている。たとえば、トロンボキサンA₂は主に血小板や白血球においてアラキドン酸から生合成され、強力な血小板凝集作用と血管および気管支平滑筋の収縮作用を併有することが知られている。活性酸素種や各種リボキシゲナーゼは生体内の多価不飽和脂肪酸やホスホリビッドを酸化して過酸化脂肪酸や過酸化脂質を生成し、トロンボキサンA₂の過剰な産生を促し、トロンボキサンA₂とブ

ロスタサイクリンの生成のアンバランスをきたす。このような代謝変化によって、血栓症、心筋梗塞、脳梗塞、消化管潰瘍、喘息、脳浮腫、動脈硬化症などの引き金が引かれるものと考えられている。ロイコトリエン類は、アレルギー性あるいは炎症反応の強力な化学メディエーターで有り、肺末梢気道の収縮を主に引き起こし、気管支喘息に伴う呼吸困難と関係するものと考えられている。また、ロイコトリエン類は毛細血管の透過性亢進や強力な白血球浮走能を有し、炎症の主な症候の一つである浮腫や細胞浸潤とも深く関係している。ロイコトリエンC₄のような血管や心筋に対する強力な収縮作用は冠状動脈不全、狭心症の原因にもつながるものと考えられている。

一方、最近虚血性組織における病変の進展に活性酸素種が大きな役割を占めていることが明らかにされてきている〔I. Fridovich, Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 23, 239 (1983); J. M. McCord and G. Gai, American Journal of Physiology,

246, H776 (1984)〕。生体における活性酸素種としてはスーパーオキシド、酸化ラジカル、一重項酸素、過酸化ラジカルなどが考えられている。とりわけスーパーオキシドの生体内における生成とこれに引き続いて起こる活性酸素種の細胞または組織障害は本質的な要因としてスーパーオキシドの過剰な生成が重大な意義をもつと考えられる。従って、アラキドン酸カスケードにおけるトロンボキサンA₂の合成酵素やロイコトリエン類の生合成の初発酵素である5-リポキシゲナーゼを阻害剤する物質あるいは活性酸素種を消去する物質などの出現が望まれる。

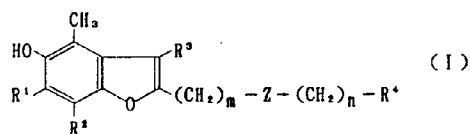
しかしながら、トロンボキサンA₂、ロイコトリエン類、および活性酸素種の産生を複合的に抑制するベンゾフラン誘導体は見当たらない。

【発明が解決しようとする問題点】

本発明は、トロンボキサンA₂の生合成阻害、活性酸素種の消去作用および5-リポキシゲナーゼの阻害作用のいずれか2つ以上の作用を有する新規なベンゾフラン誘導体を提供するものである。

【問題を解決するための手段】

本発明は、一般式、



〔式中、R¹、R²は同一または異なって水素原子、メチル基またはメトキシ基を示すか、R¹とR²が互いに結合しR¹とR²で-CH=CH-CH=CH-を示し、R³は置換されていてもよい芳香環基を、R⁴は水素原子、メチル基、置換されていてもよいヒドロキシメチル基、アミド化またはエステル化されていてもよいカルボキシル基を、Zは-C≡C-基または結合手を、mは0から10までの整数を、nは0から5までの整数をそれぞれ示す。〕で表されるベンゾフラン誘導体に関する。

前記一般式(I)中、R³で示される置換されていてもよい芳香環基の芳香環基としてはフェニル、ビリジル(2-ビリジル、3-ビリジルまたは4-

ビリジル)、チエニル(2-チエニル、3-チエニル)などがあげられ、その置換基としては、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピルなど炭素数1ないし3のアルキル基、フロル、クロル、ブロムなどのハロゲン原子、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなどC₁-C₃のアルコキシ基、水酸基、カルボキシル基、シアノ基、1-イミダゾリル基、1-イミダゾリルメチル基、トリフロロメチル基などが挙げられ、これらの置換基は芳香環基の任意の位置に1~3個置換していてもよい。

前記一般式(I)中、R⁴で示されるヒドロキシメチル基は置換されていてもよく、無置換のヒドロキシメチル基のほか、たとえばメトキシメチル、メチルオキシメチル、アセトキシメチル、ニトロキシメチル、アミノカルボニルオキシメチル、置換アミノカルボニルオキシメチル(例、メチルアミノカルボニルオキシメチル、エチルアミノカルボニルオキシメチル、ジメチルアミノカルボニルオキシメチル、フェニルアミノカ

ルボニルオキシメチル)、環状アミノカルボニルオキシメチル(例、モルホリノカルボニルオキシメチル、ピペリジノカルボニルオキシメチルなど)などが挙げられる。また、エステル化されたカルボキシル基としてはたとえばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど炭素数2ないし5のアルコキシカルボニル、例えば、フェノキシカルボニルなどの炭素数7ないし8のアリールオキシカルボニルが挙げられる。R⁴で示されるアミド化されたカルボキシル基は無置換のアミノカルボニルの他そのアミノ基が置換された置換アミノカルボニルでもよくまた環状アミノカルボニルでもよい。置換アミノカルボニルのアミノ基の置換基としては例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルなど炭素数1ないし4のアルキル、例えばフェニル、ナフチルなど炭素数6ないし10のアリール(これらはさらに環状の任意の位置に例えばヒドロキシル、アミノ、ニトロ、ハロゲン、メチル、メトキシなどの置換基を有していてもよい)、ヒドロ

イコサテトラエン酸、リポキシン類などの生成抑制作用、トロンボキサンA、合成酵素の阻害作用、トロンボキサンA、受容体拮抗作用、および活性酸素種の消去作用のいずれか2つ以上の作用を有し、しかも毒性、副作用は極めて低い。したがって本発明の化合物(1)は哺乳動物(マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、人など)における血栓症、心、肺、脳、腎における動脈血管平滑筋の収縮あるいは弛緩に因る虚血性疾患(例えば、心筋梗塞、脳卒中)、腎炎、肺不全、気管支喘息、乾せん、炎症、即時性アレルギー、動脈硬化、アテローム変性動脈硬化、脂肪肝、肝炎、肝硬変、過敏症肺臓炎、免疫不全、活性酸素種(スーパーオキシド、水酸化ラジカル、過酸化脂質など)による生体組織、酵素、細胞などの障害によって惹起される循環器系疾患(心筋梗塞、脳卒中、腎炎など)や発痛などの諸疾患に対して治療および予防効果が期待され、たとえば抗血栓剤、抗血管攣縮剤、抗喘息剤、抗アレルギー剤、乾せん治療剤、心、脳、循環器系改善剤、腎炎治療剤、活性酸素消去剤、抗癌剤、アラキドン酸カスケード物質

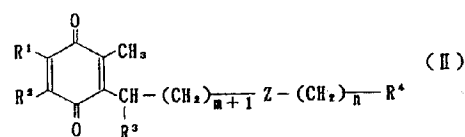
キシル基などが挙げられ、アミド化されたカルボキシル基の具体例としては、例えばアミノカルボニル、炭素数2ないし4個のモノーまたはジーアルキルアミノカルボニル(メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル)、フェニルアミノカルボニル、置換フェニルアミノカルボニル(例えば、p-ヒドロキシフェニルアミノカルボニル、p-メトキシフェニルアミノカルボニル)などが挙げられる。環状アミノカルボニルとしては例えばモルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニルなどが挙げられる。m と n の和は1.2以下であるのが好ましい。

本発明化合物(1)は、多価不飽和脂肪酸(リノール酸、γ-リノレン酸、α-リノレン酸、アラキドン酸、ジホモγ-リノレン酸、エイコサペンタエン酸)の代謝改善、特に過酸化脂肪酸の生成抑制作用(抗酸化作用)あるいは5-リポキシゲナーゼ系代謝産物(例、ロイコトリエン類、5-ヒドロキシエイコサテトラエン酸、5-パーオキシエ

調節改善剤などの医薬として有用である。

本発明化合物は毒性が低く、そのままもしくは自体公知の薬学的に許容される担体、賦形剤などと混合した医薬組成物(例、錠剤、カプセル剤(ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む)、液剤、注射剤、坐剤)として経口的もしくは非経口的に安全に投与することができる。投与量は投与対象、投与ルート、症状などによっても異なるが、たとえば、成人の血栓症患者に対して経口投与する場合、通常1回量として約0.1 mg/kg~2.0 mg/kg体重程度、好ましくは0.2 mg/kg~1.0 mg/kg体重程度を1日1~3回程度投与するのが好都合である。

本発明にかかる一般式(1)で表わされる化合物は一般式

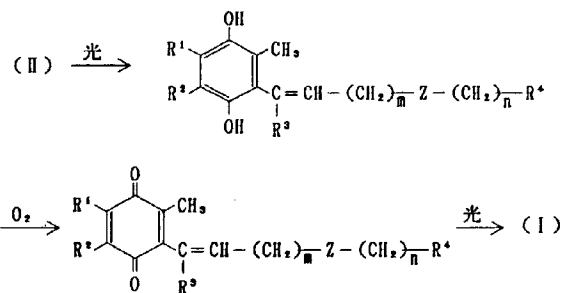


(式中、各記号は前記と同意義である)で表わさ

れる化合物に酸素の存在下、光を照射することにより製造することができる。

この反応は、たとえばメタノール、エタノールなどのアルコール類、ジメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトンなどのケトン類などの有機溶媒中で有利に進行する。光照射には約240ナノメートル(nm)から400nmまでの波長を含む光励起光線が用いられる。好ましい波長としてはキノン誘導体(II)のキノンカルボニル基に由来する $n \rightarrow \pi$ 吸収波長、すなわち290nmから350nmが用いられる。光源としてはハロゲンランプ、タングステンランプ、蛍光灯、日光などが挙げられる。

本反応はたとえばトリエチルアミン、ピリジンなどの塩基性物質の存在下で有利に進行する。酸素は空气中で充分である。反応温度は通常-20℃～50℃、好ましくは0℃～室温である。この反応はつぎに示す3段階反応で進行する。

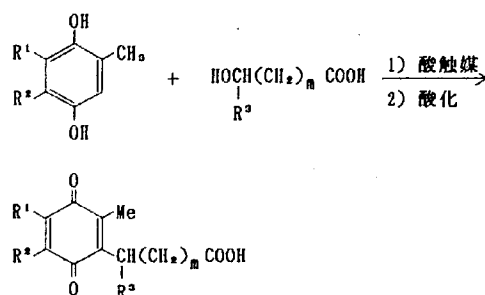


化合物(II)はまず光照射によって分子内酸化還元反応が進行してヒドロキノン誘導体(III)に変化し、ヒドロキノン誘導体(III)は空気、酸素の存在下に酸化を受けてキノン誘導体(IV)に変化し、ついでキノン誘導体(IV)は光閉環反応を起こしてベンゾフラン誘導体(I)に変化する。この光反応は、上記に述べたように光による分子内酸化還元反応と光閉環反応をふくむ。したがって、ベンゾフラン誘導体の製造にはキノン誘導体(II)または(IV)のいずれも使用することができる。

かくして製造されるベンゾフラン誘導体(I)は、自体公知の分離、精製手段(例、クロマトグラフィ

一、結晶化法)などにより単離採取することができる。

前記一般式(II)で表わされる化合物は特開昭61-44840および特願昭62-21516に記載の方法によって製造することができる。たとえば、下記の反応工程を利用することにより製造することができる。



【発明の効果】

本発明に係る新規ベンゾフラン誘導体は多価不飽和脂肪酸の代謝改善、特にアラキドン酸カスケード物質の生合成の調節(プロスタグランジンI₂合成酵素の不活性化抑制、5-リボキシゲナーゼ

阻害作用、トロンボキサンA₂合成酵素阻害など)および活性酸素種消去作用を有し、心、脳、肺、腎などの機能およびそれらの循環器の障害改善剤、抗喘息剤、抗アレルギー剤、炎症剤などの医薬品として有用である。

実験例1 5-リボキシゲナーゼ阻害作用

RBL-1細胞(rat basophilic leukemia cells)10⁷個をMCM(mast cell medium)0.5mlに懸濁し、これにあらかじめ調整した被検液(MCM 0.5ml, アラキドン酸50μg, キノン化合物(最終濃度が10μM, 1μM, 0.1μMからなる))を加え、37℃で20分間反応を行った。反応後エタノール4mlを加えよく振り混ぜたのち、室温で10分間放置した。ついで遠心機(2000回転/分)に10分間かけ、上澄液を分離した。この上澄液を減圧下に乾固した。濃縮液に60%含水メタノール溶液0.5mlを加えた。この溶液を100μlとり、高速液体クロマトグラフィーに付し、5-HETE(5-hydroxy-eicosatetraenoic acid)の定量を行った。5-

HETEは237nmの吸収を紫外線吸収モニターで測定した。5-HETEの生成抑制率(IE)($1 - b/a$) $\times 100$ で表される。aは被検化合物を含まないときのピーク高またはピーク面積値を、bは被検化合物を含んでいるときのピーク高またはピーク面積値を表す。

【実験結果】

結果は表1に示すとおり、5-HETEの強い生成抑制作用を示した。

表1

化合物番号	5-HETE産生抑制効果(%)		
	化合物の濃度		
	$10^{-5}M$	$10^{-6}M$	$10^{-7}M$
3	99	99	15
4	100	100	30
5	100	99	19
8	100	61	15
9	100	99	14
15	100	100	25
16	99	83	13
19	99	98	14
20	100	96	10

表2

化合物番号	抑制率(%)
3	83
4	100
5	87
6	78
8	67
9	88
14	97
15	83
17	100
18	100

(化合物の濃度はすべて $10^{-6}M$)

実施例1 (化合物番号1)

4-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)-4-フェニル酪酸(1.0g)のエタノール(1.0ℓ)溶液にブロムライト(牛尾電機製, JCD 100-650LL)を4時間照射した。この間、反応液の温度を $10 \sim 40^{\circ}C$ に保ちながらかきまぜた。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をイソプロピルエーテルから再結晶して、2

実験例2 ラット脳ホモジェネートにおける過酸化脂質生成の抑制作用

方法: 雄性SDラット(12週令)をベントバルビタール麻酔下、しゃ漏血したのち脳組織を摘出した。脳組織をリン酸緩衝液(pH 7.4)中ホモジェネートし、5%ホモジェネートとして用いた。同ホモジェネートを $37^{\circ}C$, 1時間反応した後、Ohkawaら〔アナリティカル バイオケミストリー (Analytical Biochemistry), 95, 351, 1979〕の記載にしたがって過酸化脂質の生成量をチオバルビツール酸法により測定した。被検化合物は5%ホモジェネート中に反応まえに最終濃度 $10^{-6}M$ となるように添加した。過酸化脂質生成の抑制作用は溶媒(DMSO)添加群と比較し、%抑制率として表2に示した。

実験結果: 表2に示すように過酸化脂質生成反応を強く抑制した。

-(5-ヒドロキシ-4,6,7-トリメチル-3-フェニル-ベンゾ[b]フラン-2-イル)酢酸(0.66g, 68%)を得た。物性および核磁気共鳴スペクトルデータは、表3, 表4に示した。本実施例に準じて、化合物番号2~5, 7~8, 10~14, 16~17, 19~21を製造した。

実施例2 (化合物番号6)

2,3,5-トリメチル-6-(1-フェニルヘプチル)-1,4-ベンゾキノ(0.32g)のメタノール(320ml)溶液にブロムライトを4時間照射した。この間、反応液の温度を $10 \sim 40^{\circ}C$ に保ちながらかきまぜた。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、イソプロピルエーテル/ヘキサン(1:2)で溶出し精製して、5-ヒドロキシ-4,6,7-トリメチル-2-ベンチル-3-フェニル-ベンゾ[b]フラン(0.31g, 96%)を得た。

物性および核磁気共鳴スペクトルデータは、表3, 表4に示した。本実施例に準じて、化合物番号9, 15, 18を製造した。

実施例3 (化合物番号1)

4-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)-4-フェニル酪酸(6.55g)のエタノール(655ml)溶液にピリジン(1.66g)を加え、プロムライトを6時間照射した。この間、反応温度を10~40℃に保ちかきまげながら反応を行った。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣に酢酸エチル、1N塩酸を加えて抽出。酢酸エチル層をとり出し、水洗、食塩水洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒留去。残渣をイソプロピルエーテルから再結晶して、化合物番号1(4.90g, 75%)を得た。

物性および核磁気共鳴スペクトルデータは、表3、表4に示した。本実施例に準じて、化合物番号8を製造した。

実施例4 (化合物番号9)

7-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)-7-フェニルヘブタン酸メチル(0.50g)のメタノール/酢酸エチル(1:1)(50ml)溶液にプロムライトを3時間照射した。

して7-(3,5,6-トリメチル-1,4-ベンゾキノ-2-イル)-7-フェニル-6-ヘブテン酸メチル(0.16g)を得た。油状物。核磁気共鳴スペクトル(重クロロホルム中): δ 1.4~1.8(4H), 1.9~2.1(2H), 1.92(3H), 2.00(3H), 2.06(3H), 2.27(2H), 3.63(3H), 6.17(1H), 7.23(5H)。

このキノン体(0.14g)をメタノール(70ml)に溶解し、プロムライトを3時間照射した。反応終了後、メタノールを減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、イソプロピルエーテルで溶出し、精製して、化合物番号9(0.14g)を得た。

物性および核磁気共鳴スペクトルデータは表3、表4に示した。

この間、反応液の温度を10~40℃に保ちながらかきまげた(途中で光照射を止め、中間体を確認するために)。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、イソプロピルエーテル/ヘキサン(1:1)、ついでイソプロピルエーテルで順次溶出し精製して、7-(3,5,6-トリメチル-1,4-ヒドロキノ-2-イル)-7-フェニル-6-ヘブテン酸メチル(0.20g)を得た。油状物。核磁気共鳴スペクトル(重クロロホルム中): δ 1.4~1.8(4H), 1.90(3H), 1.9~2.4(4H), 2.21(6H), 3.63(3H), 4.53(1H), 4.83(1H), 6.48(1H), 7.26(5H)。

このヒドロキノン体(0.18g)をテトラヒドロフラン(2ml)に溶解し、光しゃへい下、1M塩化第二鉄水溶液(1ml)を加え、室温で20分かきまげた。テトラヒドロフランを減圧留去し、残渣に酢酸エチルを加えて抽出。酢酸エチル層を食塩水洗浄、乾燥(硫酸マグネシウム)、溶媒留去。残渣に光しゃへい下、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、イソプロピルエーテルで溶出し、精製

1

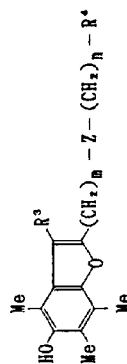


表3

化合物番号	R ¹	R ²	R ³	n	Z	n	R ⁴	分子式	融点(℃)
1	Me	Me	Ph	1	—	0	CO ₂ H	C ₁₈ H ₁₈ O ₄	191~193
2	Me	Me	Ph	2	—	0	CO ₂ H	C ₂₀ H ₂₀ O ₄	148~149
3	Me	Me	Ph	2	—C≡C—	0	CH ₂ OH	C ₂₂ H ₂₂ O ₅	124~125
4	Me	Me	Ph	3	—	0	CH ₂ OH	C ₂₄ H ₂₄ O ₅	134~135
5	Me	Me	Ph	3	—	0	CH ₂ CONH ₂	C ₂₄ H ₂₆ NO ₄	103~104
6	Me	Me	Ph	4	—	0	Me	C ₂₂ H ₂₂ O ₂	油状物
7	Me	Me	Ph	4	—	0	CH ₂ OH	C ₂₂ H ₂₂ O ₅	104~105
8	Me	Me	Ph	4	—	0	CO ₂ H	C ₂₂ H ₂₂ O ₄	113~115
9	Me	Me	Ph	4	—	0	CO ₂ Me	C ₂₃ H ₂₆ O ₄	油状物
10	Me	Me	Ph	4	—	0	CO ₂ Et	C ₂₄ H ₂₈ O ₄	油状物

11	Me	Me	Me	Ph	4	0	CONH ₂	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	181~183
12	Me	Me	Me	Ph	4	0	CONHPr	C ₁₂ H ₁₅ NO ₃	130~132
13	Me	Me	Me	Ph	4	0	CON(CH ₂ Ph) ₂	C ₁₈ H ₂₁ N ₂ O ₃	無晶物
14	Me	Me	Me	4-F-Ph	4	0	CO ₂ H	C ₁₂ H ₁₃ FO ₄	78~79
15	Me	Me	Me	4-F-Ph	4	0	CO ₂ Me	C ₁₂ H ₁₃ FO ₄	油状物
16	Me	Me	Me	4-CQ-Ph	4	0	CO ₂ H	C ₁₂ H ₁₃ CO ₄	123~125
17	Me	Me	Me	4-Me-Ph	4	0	CO ₂ H	C ₁₂ H ₁₃ CO ₄	83~84
18	Me	Me	Me	4-Me-Ph	4	0	CO ₂ Me	C ₁₂ H ₁₃ CO ₄	油状物
19	Me	Me	Me	Ph	6	0	CO ₂ H	C ₁₂ H ₁₃ CO ₄	129~131
20	-CH=CH=CH-	4-CQ-Ph	4	0	0	0	CO ₂ H	C ₁₂ H ₁₃ CO ₄	油状物
21	Me	Me	Me	3-pyridyl	0	0	H	C ₁₀ H ₁₁ NO ₂	217~218

表4 核磁気共鳴スペクトルデータ

化合物番号	TMS内部標準, δ 値(ppm), 重クロロホルム中
1 *	1.90(3H), 2.23(3H), 2.36(3H), 3.53(2H), 7.43(5H), 7.72(2H)
2	1.90(3H), 2.22(3H), 2.37(3H), 2.70(2H), 2.93(2H), 7.33(5H), 7.80(2H)
3	1.89(3H), 2.21(3H), 2.3~2.6(1H), 2.38(3H), 2.51(2H), 2.78(2H), 4.11(2H), 4.84(1H), 7.33(5H)
4	1.4~1.9(5H), 1.90(3H), 2.24(3H), 2.40(3H), 2.61(2H), 3.53(2H), 4.69(1H), 7.37(5H)
5	1.4~1.8(4H), 1.91(3H), 2.24(3H), 2.41(3H), 2.60(2H), 3.97(2H), 4.88(2H), 5.07(1H), 7.34(5H)
6	0.83(3H), 1.0~1.4(4H), 1.5~1.8(2H), 1.90 (3H), 2.23(3H), 2.41(3H), 2.57(2H), 4.41 (1H), 7.33(5H)
7	1.2~1.8(7H), 1.90(3H), 2.23(3H), 2.40(3H), 2.56(2H), 3.48(2H), 5.19(1H), 7.34(5H)
8	1.5~1.8(4H), 1.91(3H), 2.25(3H), 2.27(2H), 2.41(3H), 2.61(2H), 7.35(5H), 8.02(2H)
9	1.5~1.8(4H), 1.91(3H), 2.23(2H), 2.26(3H), 2.42(3H), 2.60(2H), 3.61(3H), 4.47(1H), 7.34(5H)

10	1.20(3H), 1.5~1.8(4H), 1.91(3H), 2.22(2H), 2.26(3H), 2.41(3H), 2.60(2H), 4.08(2H), 4.48 (1H), 7.34(5H)
11 *	1.4~1.7(4H), 1.84(3H), 2.00(2H), 2.19(3H), 2.34(3H), 2.54(2H), 6.60(1H), 7.13(1H), 7.2 ~7.5(5H), 7.60(1H)
12	1.10(6H), 1.5~1.8(4H), 1.93(3H), 2.03(2H), 2.27(3H), 2.43(3H), 2.60(2H), 4.07(1H), 4.56 (1H), 5.10(1H), 7.38(5H)
13	1.5~1.8(4H), 1.91(3H), 2.18(2H), 2.24(3H), 2.2~2.5(4H), 2.39(3H), 2.59(2H), 3.32(2H), 3.56(2H), 4.16(1H), 4.87(1H), 7.1~7.4 (10H), 7.33(5H)
14	1.5~1.8(4H), 1.91(3H), 2.24(3H), 2.26(2H), 2.40(3H), 2.60(2H), 7.07(2H), 7.26(2H), 7.81 (2H)
15	1.5~1.8(4H), 1.91(3H), 2.23(2H), 2.25(3H), 2.41(3H), 2.59(2H), 3.62(3H), 4.51(1H), 7.0 ~7.4(4H)
16	1.5~1.8(4H), 1.91(3H), 2.1~2.4(2H), 2.23 (3H), 2.40(3H), 2.59(2H), 7.21(2H), 7.37 (2H), 7.86(2H)

17	1.5~1.8(4H), 1.93(3H), 2.25(3H), 2.27(2H), 2.38(3H), 2.40(3H), 2.60(2H), 7.19(4H), 7.64 (2H)
18	1.5~1.8(4H), 1.93(3H), 2.23(2H), 2.24(3H), 2.38(3H), 2.40(3H), 2.59(2H), 3.60(3H), 4.60 (1H), 7.18(5H)
19	1.1~1.4(4H), 1.4~1.8(4H), 1.92(3H), 2.26 (3H), 2.27(2H), 2.42(3H), 2.59(2H), 7.35 (5H), 7.74(2H)
20	1.5~1.8(4H), 2.03(3H), 2.31(2H), 2.69(2H), 7.1~8.5(10H)
21 *	2.03(3H), 2.23(3H), 2.37(3H), 7.47(1H), 7.87(2H), 8.60(1H), 8.67(1H)

* DMSO-d₆中測定

代理人 弁理士 岩田

